Aus der Medizinischen Klinik E und Poliklinik
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. H. Zimmermann

SUBKUTANE INSULINAPPLIKATION DURCH PUMPENSYSTEME: VERGLEICH VON BOLUS- UND RECHTECKGABE

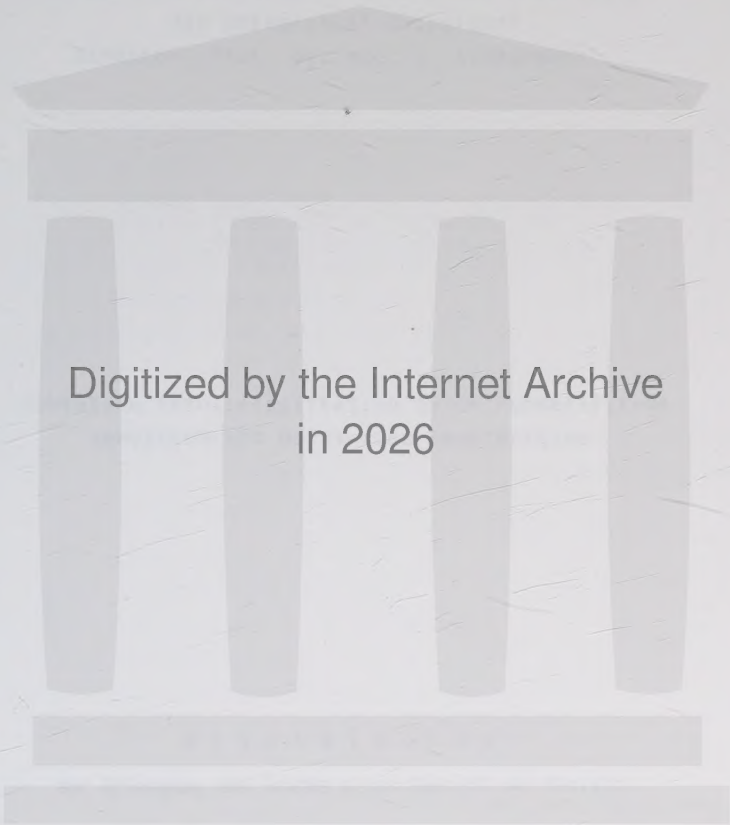
Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

MARTINA DREISCHER

1983

UNIV.
LIBRARY
SUSS.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543914_0044

Aus der Medizinischen Klinik E und Poliklinik
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. H. Zimmermann

Subkutane Insulinapplikation durch Pumpensysteme: Vergleich von Bolus- und Rechteckgabe

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Martina Dreischer

1983

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Priv. Doz. Dr. Sonnenberg

Korreferent
gez.: Priv. Doz. Dr. Scholten

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Methodik	9
2.1.	Probanden	9
2.2.	Material	10
	2.2.1. Injektion	10
	2.2.2. Subkutane Bolusapplikation	11
	2.2.3. Rechteckapplikation	12
	2.2.4. Insulinstammlösung	13
2.3.	Experimenteller Ablauf	14
2.4.	Analytische Methoden	17
	2.4.1. Bestimmung der Blutglucose	17
	2.4.2. Lactatbestimmung	18
	2.4.3. Pyruvatbestimmung	20
	2.4.4. Bestimmung der Ketonkörper	21
	2.4.5. Insulinbestimmung	22
	2.4.6. C-Peptidbestimmung	23
2.5.	Statistische Methoden	23
3.	Ergebnisse	27
3.1.	Seruminsulin-Spiegel	27
3.2.	Blutglucosekonzentrationen	32
3.3.	Serum-C-Peptidspiegel	38
3.4.	Blutkonzentrationen der Ketonkörper	38
3.5.	Serumlactat- und Pyruvatkonzentrationen	42
4.	Diskussion	45
5.	Zusammenfassung	52
6.	Literaturverzeichnis	54
	Anlagen	67
	Danksagung	70
	Lebenslauf	71

1. Einleitung

Der Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die auf einem relativen oder absoluten Insulinmangel beruht. Man unterscheidet je nach dem Manifestationsalter des Patienten einen juvenilen Diabetes (Typ I) von einem Altersdiabetes (Typ II). Beim juvenilen Diabetes handelt es sich um einen echten Insulinmangeldiabetes, während bei Altersdiabetikern, die oft übergewichtig sind, zunächst ein relativer Insulinmangel vorliegt. Bei vielen Diabetikern ergibt sich die Notwendigkeit, Insulin zu applizieren.

Die Insulinsubstitutionstherapie erfolgt seit über 60 Jahren durch eine Injektion in das subkutane Gewebe. Bis heute hat dieses Verfahren unter Verwendung verschiedener Insulinregime jedoch nicht in allen Fällen zu einer befriedigenden Regulierung der Blutglucosekonzentration und anderer insulinabhängiger Blutparameter geführt; dies gilt insbesondere für den Typ-I Diabetes mellitus.

Besondere Bedeutung hat die Forderung nach einer guten Stoffwechseleinstellung des Diabetikers in den letzten Jahren gewonnen, nachdem ein Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten diabetischer Spätkomplikationen und der Stoffwechsellage des Patienten aufgrund, epidemiologischer, biochemischer und experimenteller Studien als gesichert angenommen werden muß (9. 10). Verschiedene Arbeitsgruppen zeigten, daß das Auftreten typischer diabetischer Folgeerkrankungen durch Normalisierung des Blutglucosespiegels nicht nur hinausgezögert werden kann, sondern daß sich vorhandene Schäden - zumindest in Tierexperimenten - durch eine verbesserte Blutglucoseeinstellung sogar rückbilden können (55, 16, 53). So demonstrierten M. Mauer und Mitarbeiter, daß Glomerulopathien bei diabetischen Ratten nach Normalisierung der Blutglucosekonzentration infolge von Inselzelltransplantationen rückläufig waren (34). R. Engerman und Mitarbeiter zeigten, daß ein Zusammenhang besteht zwischen der Häufigkeit von Blutglucoseschwankungen und dem Schweregrad diabetischer Retino- und Mikroangiopathien (15).

Die Einstellung der Blutglucose im Normbereich führte bei dieser Studie an Hunden zu einer Besserung der Beschwerden bzw. zu einer Verlängerung der Symptomfreiheit.
Mit der konventionellen subkutanen Insulin-Substitutionstherapie, bei der hauptsächlich langwirksame Insuline zur Anwendung kommen, ist die Erzielung einer permanenten Normoglykämie oft schwierig. Durch mehrmalige Injektionen (4-6/die) eines rasch wirksamen Insulins ist eine ausgeglichene Stoffwechsellage annähernd zu erreichen (43). Diese Therapieform hat jedoch einen erheblichen Mehraufwand für den Patienten zur Folge.

In letzter Zeit wurde daran gearbeitet, Methoden zu erproben, die die physiologische Insulinsekretion getreuer imitieren: Transplantationen des Pankreas und der Inselzellen sowie die kontinuierlichen Insulin-Infusionssysteme. Die Transplantationen des Pankreas und der Inselzellen werfen jedoch einige Probleme auf. So ergeben sich Komplikationen hinsichtlich der immunologischen Akzeptanz des fremden Organs; es kommt

gehäuft zu Infektionen und schließlich ist auch die Frage nach der Verfügbarkeit der Organe noch nicht geklärt (5, 19, 33, 18).

Bei den kontinuierlichen Insulin-Infusionssystemen unterscheidet man die "Closed-loop"- von den "Open-loop"-Systemen. Das künstliche, endokrine Pankreas gehört zu den "Closed-loop"-Systemen (2, 36, 37): über einen Glucosesensor wird bei dieser Methode die Blutglucosekonzentration gemessen und durch intravenöse Gabe von Insulin auf einen normoglykämischen Wert eingestellt. Nachteil dieses Systems ist seine Größe, Unhandlichkeit und seine Kosten. Außerdem zwingt die Behandlung mit dem künstlichen, endokrinen Pankreas den Patienten zu einem stationären Aufenthalt, was eine langdauernde Therapie unmöglich macht. Somit wird das künstliche, endokrine Pankreas nur in wenigen klinischen Situationen wie dem Coma diabeticum, bei Operationen und Geburten von Diabetikern und bei Insulinompatienten von einigen Arbeitsgruppen eingesetzt.

Für die ambulante Diabetestherapie werden seit 1977 die sogenannten "Open-loop"-Systeme eingesetzt (20, 48, 47, 14, 3, 38). Hierbei handelt es sich um

kleine, portable Insulindosiergeräte, die ohne Feed-back-Kontrolle durch die Blutglucose arbeiten. Das Insulin wird kontinuierlich über 24 Stunden als Basalrate infundiert. Vor den Mahlzeiten wird von dem Patienten über einen Steuerknopf eine Zusatzrate abgerufen, die dem Kohlenhydratanteil der Mahlzeit und der aktuellen Blutglucosekonzentration angepaßt ist. Somit wird auch mit diesen einfachen Insulininfusionssystemen die physiologische Insulinsekretion imitiert.

Die Insulinzufuhr erfolgt in der Regel über einen subkutan gelegenen Katheter. Neben der subkutanen Applikationsform werden auch noch die intravenöse (14, 26, 28, 23), der intraperitoneale (44, 45, 22) und der bei Hunden erprobte intraportale Weg beschrieben (21, 4). Bei der ambulanten Therapie, die gerade beim Typ-I Diabetes mellitus eine langdauernde - ja lebenslange - Therapie ist, weisen diese Arten der Insulinapplikation jedoch erhebliche Risiken auf. Bei langer Verweildauer eines zentralvenösen Katheters muß mit dem Auftreten von Mikro-Thrombembolien gerechnet werden, das Risiko einer Infektion steigt erheblich und bei längerer peripherer Lage des Katheters kommt es zu Thrombo-

UNIV.

phlebitiden. Wie einige Autoren beschreiben, führt die Körpertemperatur zu einer Aggregation des Insulins (28, 31), was eine Verstopfung des intravenösen bzw. intraperitonealen Katheters zur Folge hat. Die intravenöse Lage des Katheters führt zudem zu einer stärkeren Abhängigkeit des Patienten vom Arzt, da er einen intravenösen Katheter nicht selbstständig auswechseln kann. Bei einem Defekt des Inulindosiergerätes führt die i.v.-Katheterlage zu einem schnelleren Entgleisen der Stoffwechsellage. Wird zuviel Insulin appliziert, kommt es zu einer rascheren Hypoglykämie als bei subkutaner Zufuhr; ungekehrt führt eine Reduktion der Insulinzufuhr schneller zu einer ketotischen Stoffwechselentgleisung. Im Vergleich dazu erweist sich die subkutane Lage des Katheters als ein weitaus einfacherer und komplikationsärmerer Infusionsweg. Der subkutane Katheter (Butterfly oder Plastikverweilkatheter) kann vom Patienten selbst gelegt werden, was ihn unabhängig vom Arzt werden läßt. Nicht zuletzt diese Tatsache trägt zu einer guten Akzeptanz der Pumpe durch den Patienten bei (50).

Viele Autoren beschreiben, daß die kontinuierliche Insulininfusion zu einer signifikanten Senkung des mittleren Plasmaglucosewertes im Vergleich zur konventionellen Injektionstherapie bis nahezu in den normoglykämischen Bereich führt (8, 39, 40-42, 46, 49, 54). Über diese aktuelle Blutglucoseverbesserung hinaus sollen die Entwicklung diabetischer Spätkomplikationen und ihre Progredienz positiv beeinflußt werden. Somit erweist sich die kontinuierliche Insulininfusiontherapie als eine erstrebenswerte Alternative in der Behandlung des Typ-I Diabetes mellitus.

Zur Zeit befinden sich Insulindosiergeräte im Handel, die die Insulinzusatzrate auf unterschiedliche Weise applizieren. Neben der Basalrate, die alle Geräte über 24 Stunden kontinuierlich infundieren, wird die präprandiale Zusatzrate entweder als Bolus oder kontinuierlich über einen bestimmten Zeitraum (Rechteck) abgegeben. Die Autosyringepumpe (Fa. Auto-Syringe, Incorporated, Hookset, New Hampshire) und der Mill Hill Infuser (Fa, Muirhead, England) arbeiten mit dem Bolusprinzip, der Promedos E 1 (Fa. Siemens, Deutschland) appliziert die Zusatzrate als Rechteck.

Eine sinnvolle prandiale Insulinsubstitution bestünde darin, den Insulinplasmaspiegel mit dem Kohlenhydratresorptionsmaximum zu synchronisieren; bei der maximalen Blutglucosekonzentration muß eine maximale Insulinkonzentration erreicht sein. Ziel dieser Studie ist es, die beiden Applikationsformen, nämlich Bolus- und Rechteckgabe, mit der konventionellen Injektion zu vergleichen und herauszufinden, welche der drei den am meisten den physiologischen Erfordernissen angepaßten Insulinspiegel ergibt.

2. Methodik

2.1. Probanden

An der Studie beteiligten sich 6 männliche Probanden im Alter von 20 - 30 Jahren (Durchschnittsalter: 23.8 J). Alle Probanden waren gesund und normgewichtig. Ihre Eigen- und Familienanamnese ergaben keinen Anhalt für das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Da sie bisher noch kein Insulin erhalten hatten, konnte die Anwesenheit von Insulinantikörpern ausgeschlossen werden.

Tabelle 1: Persönliche Daten der Probanden

Probanden	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	% d. idealen Körpergewichtes
G.T.	30	178	73	104
F.M.	20	193	85	102
M.B.	22	186	70	88
C.W.	22	186	75	94
W.L.	21	193	77	92
U.E.	28	191	92	100

Vor Beginn der Studie wurden die Probanden über Inhalt, Nutzen und eventuelle Risiken aufgeklärt. Sie bestätigten schriftlich ihre freiwillige Teilnahme und die Bereitschaft, die Studienbedingungen einzuhalten (Anlage 1). Für die Teilnahme erhielten sie eine Aufwandsentschädigung.

2.2. Material

2.2.1. Injektion

Die konventionelle, subkutane Insulininjektion erfolgte mit einer Plastipak-Spritze (Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland). Es wurde senkrecht in eine abgehobene Bauchfalte injiziert. Dabei wurde darauf geachtet, daß der Einstichwinkel, die Tiefe und die Geschwindigkeit der Injektion bei jeder Applikation konstant waren. Um ein Zurückfließen des applizierten Insulins zu vermeiden, wurde die Nadel erst nach 10 - 15 sec. zurückgezogen (12).

2.2.2. Subkutane Bolusapplikation

Die subkutane Bolusapplikation erfolgte mit dem Mill Hill Infuser Typ 1001 HM (Fa. Muirhead, England). Dabei handelt es sich um ein batteriebetriebenes Insulindosiergerät, das eine 5 ml Perfusorspritze als Insulinreservoir enthält (Abb. 1).

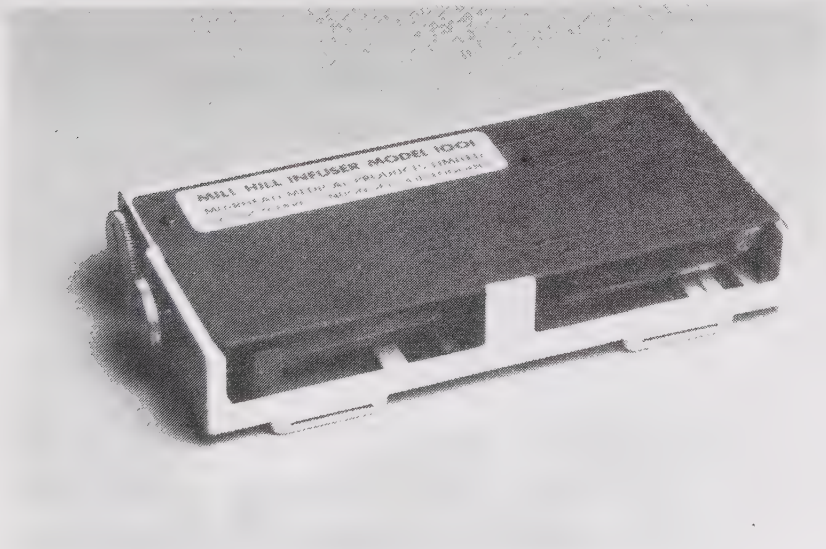


Abb. 1: Der Mill Hill Infuser Typ 1001 HM (Fa. Muirhead, England)

Das Insulin wurde über einen Butterfly-Katheter (Venofix^{R}, 0.5mm, Fa. Braun Melsungen, Melsungen, Deutschland) in die vordere, seitliche Bauchwand appliziert. Um eine normale Kapillarisierung der Injektionsstelle voraussetzen zu können, und somit eine einwandfreie Insulinabsorption ohne Beeinträchtigung durch eventuell auftretende Gefäßspasmen zu gewährleisten, wurde der Butterfly-Katheter bereits eine halbe Stunde vor Versuchsbeginn gelegt.

2.2.3. Rechteckapplikation

Bei der Rechteckapplikation wurde das Insulin nicht als Bolus sondern über einen Zeitraum von 30 Minuten gleichmäßig appliziert. Zu diesem Zweck verwandten wir einen Perfusor, der uns freundlicher Weise von Prof. Dr. H. Sies (Institut Physiologische Chemie I, Universität Düsseldorf) zur Verfügung gestellt wurde. Dieses Gerät zeichnet sich durch große Infusionsgenauigkeit selbst bei kleinsten Mengen aus. Es wurde von der biochemischen Werkstatt eigens zu dem

Zweck der genauen Infusion im µl-Bereich hergestellt. Bei kleinster Einschaltstufe können mit diesem Perfusor präzise 22 µl pro Minute infundiert werden. Zur Applikation des Insulins wurden 660 µl über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben. Als subkutaner Katheter diente in diesem Falle ebenfalls ein Butterfly-Katheter, der eine halbe Stunde vor Versuchsbeginn in die vordere, seitliche Bauchwand gelegt wurde.

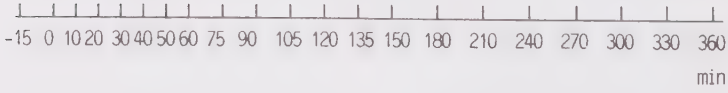
2.2.4. Insulinstammlösung

Zur Herstellung einer Insulinstammlösung wurden 5.28 ml Kochsalz (0.9 %ige NaCl-Lösung) mit 2 ml Actrapid^{R} (Altinsulin, Fa. Novo, Kopenhagen, Dänemark) vermischt. Von dieser Stammlösung wurden 660 µl = 7.3 E für die Injektion mit der Spritze verwandt, 2 ml für das Reservoir im Mill Hill Infuser und der Rest zur Füllung der Perfusorspritze.

2.3. Experimenteller Ablauf

Die Untersuchungen begannen jeweils morgens um 8^{00} Uhr. Alle Probanden hatten vor Versuchsbeginn eine 14 stündige Nahrungskarenz eingehalten. Zur Gewährleistung pünktlicher Blutentnahmen wurde ein Plastikverweilkatheter (Braunüle^{R} V-Viggo^{R}, 1.2 mm, Fa. Braun Melsungen, Melsungen, Deutschland) in eine Armvene gelegt und zur Erleichterung der Probengewinnung mit einem Dreiwegehahn versehen. Der Verweilkatheter wurde durch eine langsam laufende 0.9 %ige NaCl-Dauerinfusion durchgängig gehalten. Es wurden maximal 500 ml während der gesamten Versuchsdauer (375 min) infundiert. Nach einer Vorperiode von 15 Minuten erfolgten die Blutentnahmen nach folgendem Zeitplan über 360 Minuten.

Zeitplan der Blutentnahmen



Jeder Proband erhielt an drei verschiedenen Untersuchungstagen 7.3 E Actrapid^{R} mit einer der bereits beschriebenen Applikationsformen. Dabei wurde folgendes Randomisierungsschema eingehalten.

Tabelle 2: Randomisierungsschema

1	-	2	-	3	A
1	-	3	-	2	B
2	-	3	-	1	C
2	-	1	-	3	D
3	-	1	-	2	E
3	-	2	-	1	F

Die Buchstaben A - F repräsentieren die Probanden, die Zahlen 1 - 3 die unterschiedlichen Applikationsformen.

Aus den gewonnenen Blutproben wurden nach folgendem Zeitschema die einzelnen Parameter bestimmt.

Tabelle 3: Schema der Parameterbestimmung

Min.	BZ	Insulin	C-Peptid	AcAc	ß-OHB	Lactat	Pyruvat
-15	x	x	x	x	x	x	x
0	x	x	x	x	x	x	x
10	x	x	-	-	-	-	-
20	x	x	-	-	-	x	-
30	x	x	x	x	x	-	x
40	x	x	-	-	-	x	-
50	x	x	-	-	-	-	-
60	x	x	x	x	x	x	x
75	x	x	-	-	-	x	-
90	x	x	x	x	x	x	x
105	x	x	-	-	-	x	-
120	x	x	x	x	x	x	x
135	x	x	-	-	-	x	-
150	x	x	x	x	x	x	x
180	x	x	x	x	x	x	x
210	x	x	x	-	-	-	-
240	x	x	-	x	x	x	x
270	x	x	x	-	-	-	-
300	x	x	-	x	x	x	x
330	x	x	x	-	-	-	-
360	x	x	x	x	x	x	x

Die Blutglucose wurde sofort bestimmt. Teile des Blutes wurden mit 30 %iger Perchlorsäure enteiweißt und neutralisiert zur Bestimmung von Acetoacetat und ß-Hydroxybutyrat. Der Rest der Blutprobe wurde zentrifugiert und zur Bestimmung von Insulin, C-Peptid, Lactat und Pyruvat verwandt. Während der gesamten Versuchsdauer war ein Arzt zugegen, der bei eventuellem Auftreten stärkerer hypoglykämischer Symptome den Versuch durch Gabe von Glucose beenden sollte.

2.4. Analytische Methoden

2.4.1. Bestimmung der Blutglucose

Die Bestimmung der Blutglucose wurde mit dem Beckman Glucose Analyser vorgenommen, der für die quantitative Bestimmung von Glucose im Serum, Blut, Liquor und Urin vorgesehen ist. Als Untersuchungsmaterial wurde Serum verwandt.

Folgendes Prinzip liegt der Bestimmung zugrunde (29):

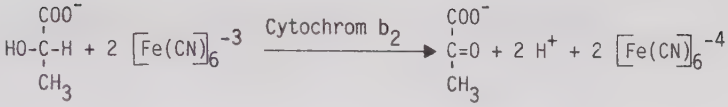
$$\text{ß-D-Glucose} + O_2 \xrightarrow[H_2O]{\text{Glucoseoxidase}} \text{Gluconsäure} + H_2O_2$$

Die Glucosebestimmung erfolgte mittels kinetischer Meßtechnik. Der bei der Oxidation der Glucose in Gegenwart von Glucoseoxidase verbrauchte Sauerstoff wird mit Hilfe eines Sauerstoffsensors gemessen. Die Sauerstoffabnahme ist direkt proportional der Glucosekonzentration in der Probe und wird elektronisch zur Abnahmegeschwindigkeit differenziert. Das Meßergebnis wird digital angezeigt.

2.4.2. Lactatbestimmung

Die Bestimmung des Serumlactats wurde mit dem Lactat-Analyser 640 vorgenommen. Diese Methode ist im Gegensatz zu den üblichen Bestimmungsmethoden (Messung der NADH H^+ Konzentration im Photometer) keine rein enzymatische Methode, sondern beruht auf einem

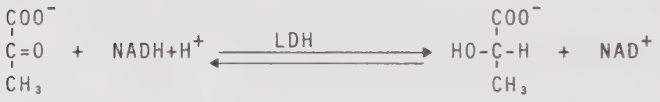
enzymatisch-elektronischen Prinzip (35):



Durch das Enzym Cytochrom b_2 wird Lactat zu Pyruvat oxidiert, wobei Hexocyanoferrat (III) als Elektronenakzeptor dient. Über eine Platinelektrode, die mit einer Spannung von 0.25 - 0.40 V mit einer Silber-Silberchlorid-Elektrode verbunden ist, wird der Elektronenakzeptor reoxidiert. Dabei kommt ein elektrischer Stromfluß zustande, der der Lactatkonzentration proportional ist. Diese Methode zeichnet sich im Gegensatz zur rein enzymatischen Methode durch einfachere Handhabung aus. Sie hat jedoch an Präzision den gleichen Stellenwert (30).

2.4.3. Pyruvatbestimmung

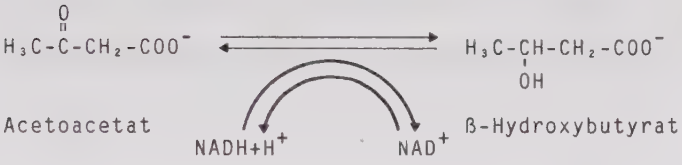
Zur Bestimmung des Pyruvats wurde die mit Perchlorsäure enteiweißte Blutprobe und eine vorgegebene Test-Combination Pyruvat (Fa. Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Deutschland), die Puffer, NADH und LDH (Laktatdehydrogenase) enthält, benutzt.
Die Reaktion beruht auf folgendem Prinzip (13):



Pyruvat wird in der enzymatischen Reaktion, die durch Laktatdehydrogenase katalysiert wird, zu Laktat reduziert. Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der Pyruvatmenge. NADH ist Meßgröße und wird aufgrund seiner Absorption bei 340 nm im Shinadzu Double Beam Spectrometer gemessen.

2.4.4. Bestimmung der Ketonkörper

Zur Bestimmung der Ketonkörper wurde die mit Perchlorsäure enteiweißte Blutprobe verwandt.
Folgendes Prinzip liegt der Reaktion zugrunde (57):



Mit Hilfe von ß-Hydroxybutyratdehydrogenase wird ß-Hydroxybutyrat in Acetoacetat umgewandelt. Begünstigend für diese Reaktion ist ein alkalisches Milieu. Die Menge des gleichzeitig umgewandelten NAD^+ in $NADH+H^+$ kann fluoreszenzphotometrisch ermittelt werden.
Bei der Bestimmung von Acetoacetat wird durch ß-Hydroxybutyratdehydrogenase die umgekehrte Reaktion katalysiert. In diesem Fall wird die $NADH+H^+$-Abnahme photometrisch bestimmt.

2.4.5. Insulinbestimmung

Zur Bestimmung des Seruminsulins wurde der Phadebas^{R} Insulin Test (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Schweden), ein Radioimmunoassay, benutzt. Radioimmunologische Methoden basieren auf der Fähigkeit eines Antikörpers mit seinem radioaktiv markierten Antigen eine Verbindung einzugehen. Diese Reaktion kann durch das nicht markierte Antigen kompetetiv gehemmt werden. Das vom Antikörper gebundene markierte Antigen wird vom ungebundenen abgetrennt, und die Radioaktivität wird in einer oder beiden Fraktionen gemessen.
Beim Phadebas^{R}-Test wird eine bestimmte Menge des zu untersuchenden Serums mit einer festgelegten Menge Jod markierten Insulins (Insulin-^{125}Jod) und einem Immunosorbent - Sephadex-Partikel, an die Antikörper gegen Insulin gekoppelt sind (Sephadex-Anti-Insulin-Komplex) - versetzt (56). Anschließend werden die Partikel nach einer Inkubationszeit durch Zentrifugieren sedimentiert und gewaschen. Die an die Sephadex-Partikel gebundene Radioaktivität wird gemessen. Mit zunehmendem Insulingehalt in der Inkubationsmischung nimmt die Radioaktivität ab.

2.4.6. C-Peptid-Bestimmung

Die Bestimmung des Serum C-Peptid wurde mit dem RIA-gnost^{R} hC-Peptid (Behringwerke AG, Frankfurt, Deutschland) durchgeführt, ein Test zur in vitro -Bestimmung von humanem C-Peptid.
Beim RIA-gnost^{R} hC-Peptid handelt es sich um einen Radioimmunoassay mit Polyethylenglykol (PEG)-Trennung. Eine vorgegebene Menge Serum, Tracer (^{125}-J-hC-Peptid) und Antiserum (Anti-hC-Peptid-Serum) werden 16-24 Stunden im Kühlschrank bei 0-4^{o} inkubiert. Nach anschließender PEG-Zugabe erfolgt gründliches Mischen, Zentrifugieren und Absaugen. Im Gammaszintillationszähler wird die Radioaktivität des Niederschlages über 60 Sekunden gemessen (25).

2.5. Statistische Methoden

Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{x_i}{n}$$

n= Anzahl der Messungen

Standardabweichung (SD):

$$s_x = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Mittlerer Fehler des Mittelwertes (SEM):

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{s_x^2}{n}}$$

Gepaarter t-Test:

Werden identische Gruppen unter verschiedenen Versuchsbedingungen untersucht, so werden die Unterschiede mit dem gepaarten t-Test auf Signifikanz geprüft:

$$t_{n-1} = \frac{\bar{d}}{\frac{s_d}{\sqrt{n}}}$$

wobei $\bar{d} = \frac{\sum d_i}{n}$ oder $= \bar{x}_1 - \bar{x}_2$ ist, in Worten dem Mittelwert der Differenzen oder der Differenz der

Mittelwert entspricht. s_d ist die Standardabweichung der Differenzen. $p < 0.05$ wurde entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% als signifikant angenommen.

Berechnung von $Konz._{max/min}$ und $T_{Konz.\ max/min}$:

Aus den höchsten Seruminsulinspiegeln der einzelnen Probanden einer Untersuchungsgruppe wurde die maximale Hormonkonzentration - $IRI\text{-}Konz._{max}$ in µU/ml - errechnet. Der Zeitpunkt, zu dem die maximale Insulinkonzentration erreicht wurde, wurde als $T_{Konz.max}$ bezeichnet.
Aus den niedrigsten Blutglucosewerten der einzelnen Probanden wurde die minimale Blutglucosekonzentration - $BG\text{-}Konz._{min}$ in mg/dl - errechnet. Der Zeitpunkt, zu dem die minimale Blutglucosekonzentration erreicht wurde, wurde als $T_{Konz.min}$ bezeichnet.
Die Angaben erfolgen als Mittelwerte $\pm$ SEM.

Berechnung der Fläche unter einer Konzentrations-Zeit-Kurve

Die Fläche unter der Hormonkurve bzw. der Glucosekurve (AUC = area under the curve) wurde berechnet unter Auflösung des Flächenintegrals nach der Trapezoidregel und Aufsummation der trapezförmigen Segmente nach folgender Formel (29a) :

$$Cdt = AUC = \frac{1}{2} \left(y_{n-1} + y_n \right) \cdot \left(x_n - x_{n-1} \right)$$

mit y = Konzentration am jeweiligen Meßpunkt
und x = Zeit am jeweiligen Meßpunkt

3. Ergebnisse

3.1. Seruminsulin-Spiegel

Der Vergleich der Seruminsulinspiegel nach Bolusapplikation mit dem Mill Hill Infuser und nach Insulininjektion mit der Spritze ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des initialen Anstiegs und der Maximalwerte des Seruminsulinspiegels (Abb. 2 und Tabelle I im Anhang). Bolus- und Rechteckapplikation mit dem Perfusor unterschieden sich dagegen deutlich. Während die Seruminsulinspiegel nach Bolusapplikation bereits nach 10 min signifikant gegenüber dem Ausgangswert angestiegen waren, ließ sich nach der Rechteckapplikation erst nach 30 min ein signifikanter Anstieg des Seruminsulinspiegel gegenüber dem Ausgangswert feststellen. Im weiteren Kurvenverlauf zeigte sich außerdem, daß die Insulinspiegel nach Rechteckgabe zu den Zeitpunkten 40, 50 und 60 min (7.9 $\pm$ 1.4 µU/ml; 10.4 $\pm$ 2.5 µU/ml; 11.4 $\pm$ 2.5 µU/ml) signifikant unter den Seruminsulinspiegeln nach Bolusapplikation (12.0 $\pm$ 2.1 µU/ml; 13.2 $\pm$ 2.9 µU/ml; 16.7 $\pm$ 2.7 µU/ml) liegen (Abb. 3).

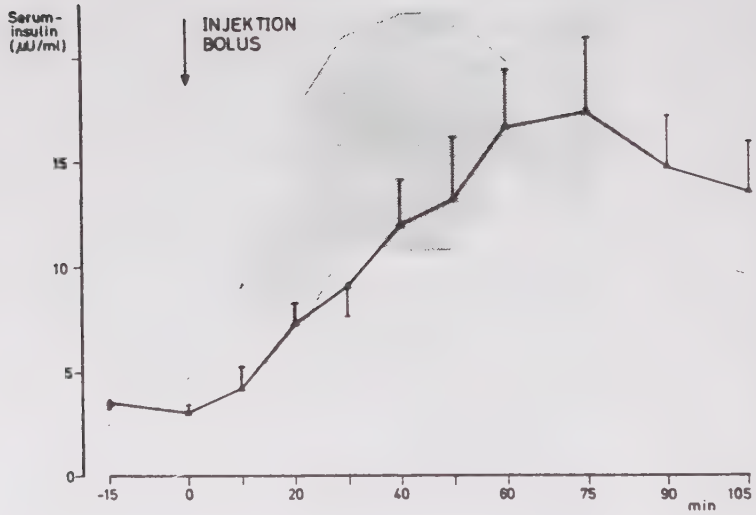


Abb. 2: Seruminsulinspiegel nach subkutaner Applikation von 7.3 E Actrapid^{R} als Injektion mit der Spritze oder als Bolusapplikation
$\bar{x} \pm$ SEM, n=6

▲——▲——▲ Bolusapplikation (Mill Hill)

Injektion mit der Spritze

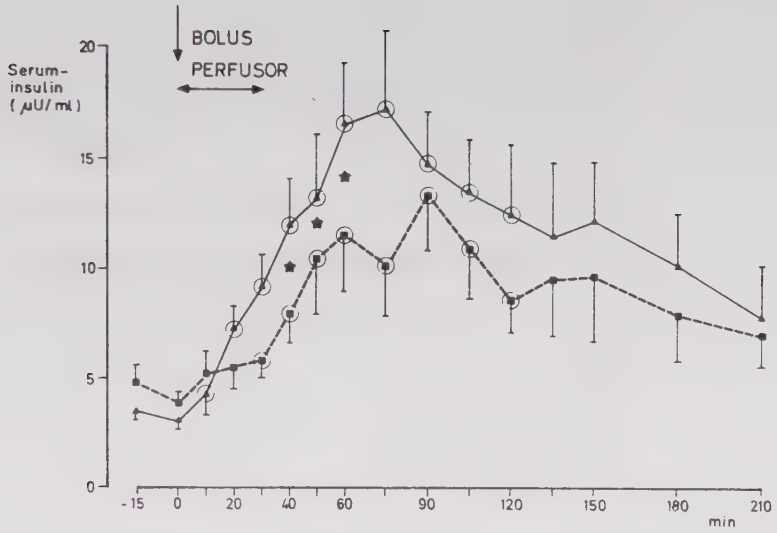


Abb. 3: Vergleich der Seruminsulinspiegel nach Insulinapplikation als Bolus mit dem Mill Hill Infuser und nach Rechteckgabe mit dem Perfusor. $\bar{x} \pm$ SEM, n=6.

▲——▲——▲ Bolusaaplikation

■----■----■ Rechteckapplikation

◯ = $p < 0.05$

★ = signifikanter Unterschied zwischen Bolus- und Rechteckapplikation, $p < 0.05$

Auch beim Vergleich der Rechteckapplikation und der Insulininjektion mit der Spritze ergaben sich signifikante Unterschiede. Nach 30 min lag der Seruminsulinspiegel nach Rechteckapplikation (5.8 $\pm$ 0.7 µU/ml) signifikant unter dem nach Insulininjektion (16.0 $\pm$ 4.9 µU/ml).

Die drei verschiedenen Insulinappliaktionsformen unterschieden sich zusätzlich in der Höhe des maximal erreichten Seruminsulinspiegels, dem Zeitintervall, das zum Erreichen des maximalen Seruminsulinspiegels notwendig war, und in der Größe der Fläche unterhalb der Seruminsulinkurve. Bei der Insulininjektion mit der Spritze konnte ein maximaler Seruminsulinspiegel (IRI-Konz.$_{max}$) von 24.1 $\pm$ 5.8 µU/ml erreicht werden. Nach Bolusapplikation stieg der IRI-Konz.$_{max}$ auf 18.9 $\pm$ 3.0 µU/ml und nach Rechteckapplikation auf 16.1 $\pm$ 2.5 µU/ml. Das Zeitintervall, das zum Erreichen des maximalen Seruminsulinspiegels benötigt wurde, betrug bei der Insulininjektion 57 $\pm$ 5 min, bei der Bolusapplikation 64 $\pm$ 5 min und bei der Rechteckapplikation 80 $\pm$ 5 min. Hierbei unterschieden sich Bolus- und Rechteckapplikation signifikant ($p < 0.05$). Die Fläche unterhalb der Kurve (AUC) betrug bei

der Insulininjektion 1394 ± 263 µU/ml, bei der Bolusapplikation 1096 ± 172 µU/ml. Die AUC bei der Rechteckapplikation lag mit 814 ± 122 µU/ml signifikant unter der bei Bolusapplikation. Im einzelnen sind diese Unterschiede in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Absorption subkutan applizierten Actrapid^{R} Insulins

	IRI-Konz.$_{max}$ (µU/ml)	T $_{Konz.max}$ (min)	AUC $_{0-90}$ (µU/ml x min)
Spritzen-injektion	24.1 ± 5.8	57 ± 5	1394 ± 263
Bolus-applikation	18.9 ± 3.0	64 ± 5	1096 ± 172
Rechteck-applikation	16.1 ± 2.5	80 ± 5*	814 ± 122*

AUC (area under the curve) = Fläche unterhalb der Kurve von 0 - 90 min

★ = $p < 0.05$ gegenüber Bolusapplikation;
$\bar{x}$ ± SEM, n=6

3.2. Blutglucosekonzentrationen

Beim Vergleich von Bolusapplikation und Insulininjektion ergaben sich in bezug auf den blutglucosesenkenden Effekt keinerlei Unterschiede. Beide Kurven verhielten sich nahezu identisch (Abb. 4).

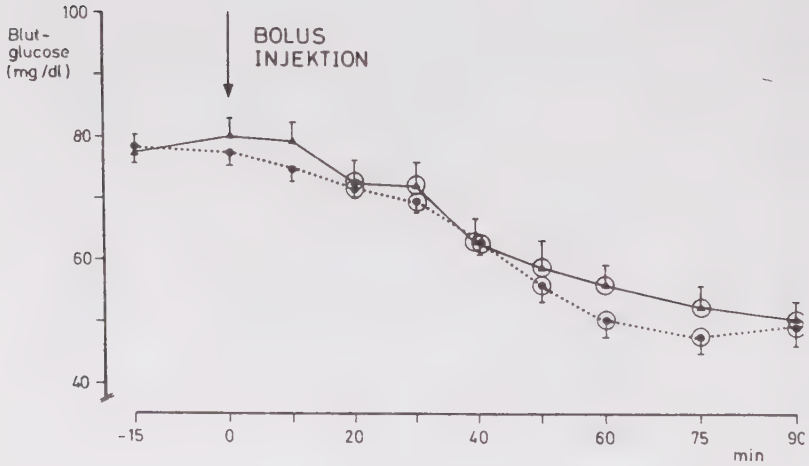


Abb. 4: Verlauf der Blutglucosekonzentrationen nach subkutaner Applikation von 7.3 E Actrapid® als Injektion mit der Spritze und als Bolus mit dem Mill Hill Infuser. $\bar{x} \pm$ SEM; n=6.

▲——▲ Bolusapplikation

●···●···● Insulininjektion

○ signifikanter Abfall zum Ausgangswert, $p < 0.02$.

Vor der Insulininjektion lag der Ausgangswert bei 77.7 ± 2.1 mg/dl und fiel 20 min nach Injektion auf 71.5 ± 1.5 mg/dl ab. Die entsprechenden Werte betrugen bei der Bolusapplikation 78.8 ± 1.9 mg/dl und 72.0 ± 3.4 mg/dl.

Beim Vergleich der Bolus- mit der Rechteckapplikation ergaben sich allerdings deutliche Unterschiede im Verhalten der Blutglucosekonzentrationen. Ein signifikanter Blutglucoseabfall im Vergleich zum Ausgangswert (84.1 ± 3.7 mg/dl) war nach Rechteckapplikation erst nach 40 min (76.3 ± 3.0 mg/dl) zu verzeichnen. Während der gesamten Versuchsdauer lagen die mittleren Blutglucosewerte nach Rechteckapplikation über denen nach Bolusapplikation (Abb.5 und Tabelle II im Anhang). Zu den Zeitpunkten 20, 40 und 50 min unterschieden sich die Blutglucosewerte bei Bolusapplikation (20 min: 72.0 ± 3.4 mg/dl; 40 min: 62.7 ± 3.6 mg/dl; 50 min: 58,7 ± 3.8 mg/dl) und Rechteckgabe (20 min: 81.8 ± 2.4 mg/dl; 40 min: 76.3 ± 3.0 mg/dl; 50 min: 70.7 ± 2.5 mg/dl) signifikant (Abb. 5).

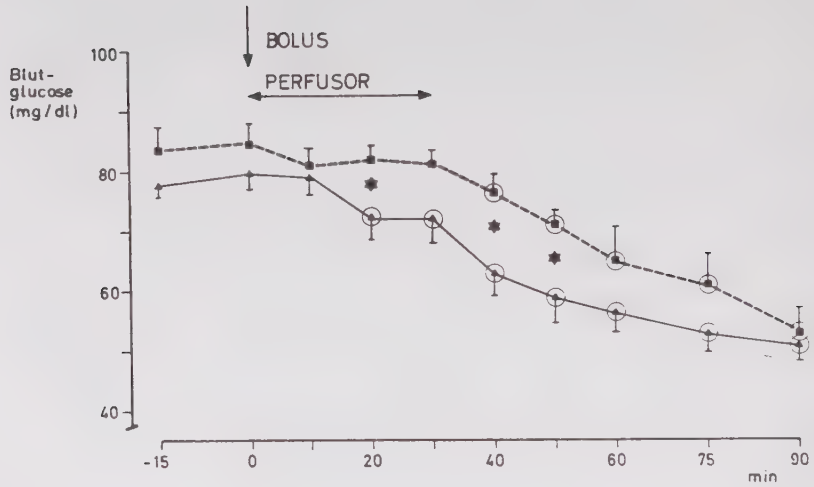


Abb. 5: Verlauf der Blutglucosekonzentrationen nach subkutaner Applikation von 7.3 E Actrapid^{R} als Bolus mit dem Mill Hill Infuser und als Rechteck mit dem Perfusor. $\bar{x} \pm$ SEM; n=6.

▲——▲——▲ Bolusapplikation

■---■---■ Rechteckapplikation

○ signifikanter Abfall zum Ausgangswert, $p < 0.05$

★ signifikanter Unterschied zwischen Bolus- und Rechteckapplikation $p < 0.05$

Entsprechende Werte ergab der Vergleich der Blutglucosekonzentrationen nach Rechteckapplikation und Insulininjektion mit der Spritze. Zu den Zeitpunkten 20 min (Injektion: 71.5 ± 1.5 mg/dl; Rechteck: 81.0 ± 2.4 mg/dl), 30 min (Injektion: 69.3 ± 1.4 mg/dl; Rechteck: 81.0 ± 2.4 mg/dl), 40 min (Injektion: 62.8 ± 1.8 mg/dl; Rechteck: 76.3 ± 3.0 mg/dl), 50 min (Injektion: 55.7 ± 2.5 mg/dl; Rechteck: 70.7 ± 2.5 mg/dl) und 60 min (Injektion: 50.3 ± 2.4 mg/dl; Rechteck: 64.5 ± 5.9 mg/dl) lag die Blutglucosekonzentration nach Rechteckapplikation signifikant höher als nach Insulininjektion (Abb.6).

Das Zeitintervall, das bis zum Erreichen der minimalen Blutglucosekonzentration notwendig war, betrug bei der Insulininjektion 70.7 ± 5.7 min, bei der Bolusapplikation 76.7 ± 9.3 min und bei der Rechteckapplikation 108 ± 10.0 min, dabei unterschieden sich Rechteckapplikation und Insulininjektion signifikant. Nach der Insulininjektion sank die Blutglucosekonzentration auf 44.0 ± 1.1 mg/dl, nach der Bolusapplikation auf 45.3 ± 1.1 mg/dl und nach der Rechteckapplikation auf 49.3 ± 8.4 mg/ dl. Die Fläche

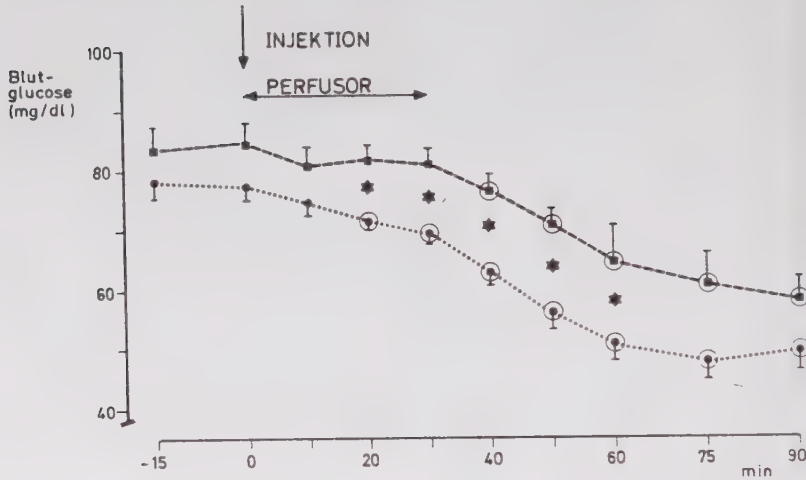


Abb. 6: Verlauf der Blutglucosekonzentrationen nach subkutaner Applikation von 7.3 E Actrapid® als Injektion mit der Spritze und als Rechteck mit dem Perfusor. $\bar{x} \pm$ SEM; n=6.

●···●···● Insulininjektion

■---■---■ Rechteckapplikation

◯ signifikant zum Ausgangswert $p < 0.02$

✱ signifikanter Unterschied zwischen Insulininjektion und Rechteckgabe $p < 0.05$

unter der Kurve im Zeitintervall von 0 bis 135 min zeigte bei den drei Applikationsformen keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 5).

Tabelle 5: Blutgucosesenkender Effekt subkutan applizierten Actrapid^{R} Insulins (7.3 E)

	$BG\text{-}Konz._{min}$ (mg/dl)	$T_{Konz.min}$ (min)	AUC_{0-135} (mg/dl x min)
Spritzen-injektion	44.0 ± 1.1	70.7 ± 5.7	4319 ± 735
Bolus-applikation	45.3 ± 1.1	76.7 ± 9.3	5218 ± 955
Rechteck-applikation	49.3 ± 8.4	108.0 ±10.0*	5351 ± 884

$BG\text{-}Konz._{min}$ = minimale Blutglucosekonzentration

$T_{Konz.min}$ = Zeitpunkt der minimalen Blutglucosekonzentration

AUC (area under the curve) = Fläche unter der Kurve von 0 - 135 min

* = signifikant im Vergleich zur Insulininjektion, $p > 0.05$

3.3. Serum-C-Peptidspiegel

Nach subkutaner Applikation von 7.3 E Actrapid^{R} Insulin kam es bei allen Applikationsarten zu einer signifikanten Senkung des C-Peptid-Spiegels bis zur unteren Nachweisgrenze im Radioimmunoassay.
Beim Vergleich der verschiedenen Applikationsarten untereinander konnte jedoch hinsichtlich der C-Peptid-Werte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abb. 7).

3.4. Blutkonzentration der Ketonkörper

Bei den Stoffwechselparametern Acetoacetat und ß-Hydroxybutyrat waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Applikationsformen nachweisbar.
Die Ketonkörper zeigten nach Insulinapplikation einen initialen Abfall mit einem Tiefpunkt bei 90 bis 120 min. Bei allen Probanden stiegen zum Ende des Versuches die Ketonkörper wieder an (Abb. 8 und 9).

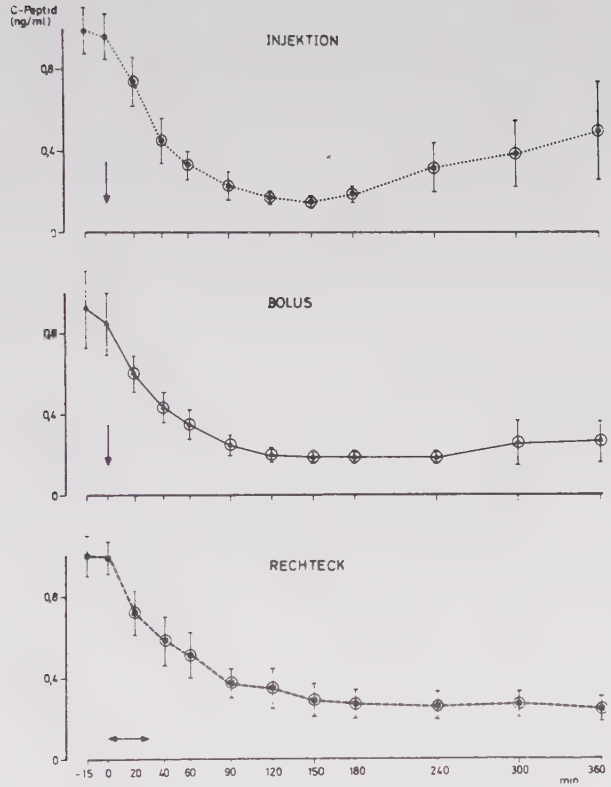


Abb. 7: C-Peptid-Konzentrationen nach subkutaner Gabe von 7.3 E Actrapid^{R} als Injektion mit der Spritze, als Bolus mit dem Mill Hill Infuser und als Rechteck mit dem Perfusor. $\bar{x} \pm$ SEM; n=6

◯ signifikant zum Ausgangswert, $p < 0.05$ - $p < 0.001$

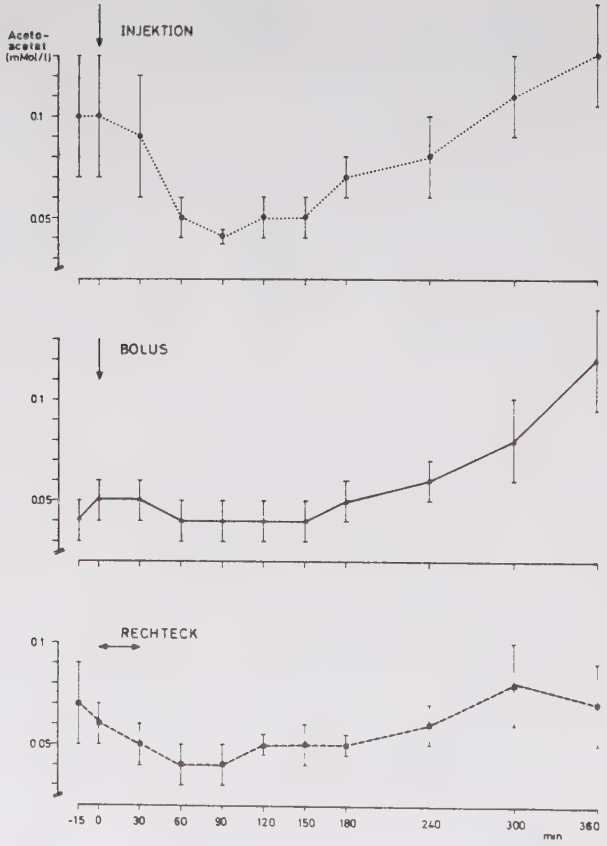


Abb. 8: Acetoacetatspiegel nach subkutaner Gabe von 7.3 E Actrapid^{R} als Injektion mit der Spritze, als Bolus mit dem Mill Hill Infuser und als Rechteck mit dem Perfusor. $\bar{x} \pm$ SEM; n = 6.

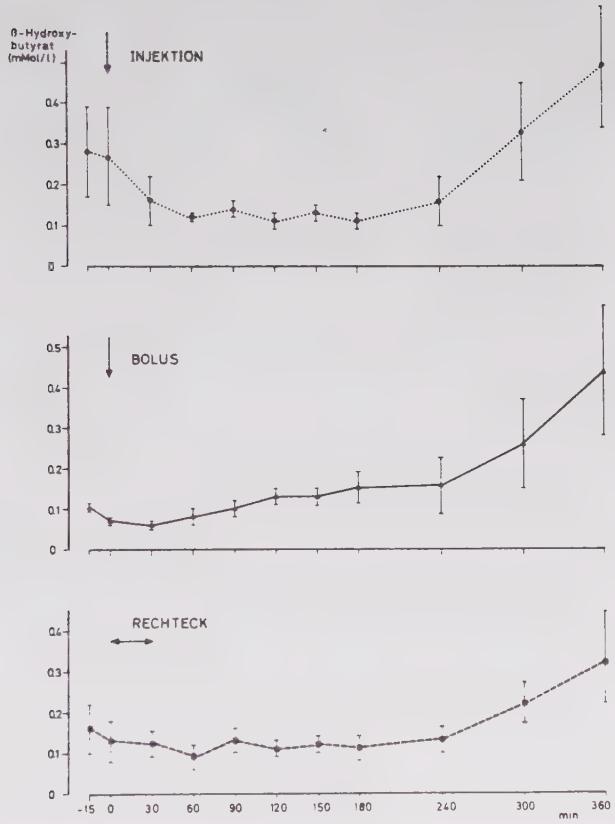


Abb. 9: ß-Hydroxybutyrat-Konzentrationen nach subkutaner Applikation von 7.3 E Actrapid^{R} als Injektion mit der Spritze, als Bolus mit dem Mill Hill Infuser und als Rechteck mit dem Perfusor. $\bar{x} \pm$ SEM; n = 6.

3.5. Serumlactat- und Pyruvatkonzentrationen

Das Serumlactat und das Serumpyruvat zeigten nach Insulinapplikation geringe Anstiege, die ihr Maximum bei 90 bzw. 120 min hatten. Anschließend war ein geringer Abfall zu beobachten. Der Verlauf der Serumlactat- bzw. Serumpyruvatwerte verhielt sich ähnlich wie der der Insulinwerte: nach einem raschen Anstieg folgt ein langsamer Abfall. Dabei zeigten die Seruminsulinwerte ein Maximum in dem Zeitintervall 60 bis 90 min, die Serumlactat- bzw. Pyruvatkonzentrationen in dem Zeitintervall von 90 bis 120 min.
Ein signifikanter Unterschied der Lactat- und Pyruvatkonzentrationen zwischen den verschiedenen Applikationsformen konnte nicht nachgewiesen werden (Abb. 10 und 11).

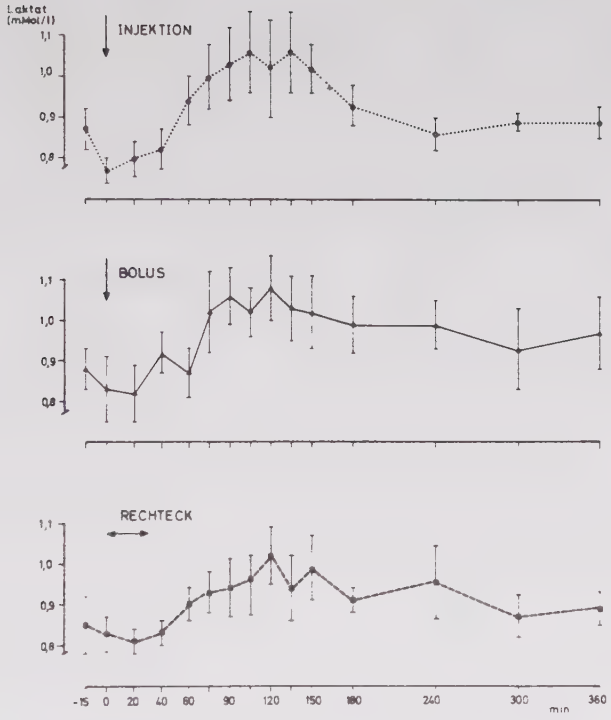


Abb. 10: Serumlactatkonzentrationen nach subkutaner Applikation von 7.3 E Actrapid® als Injektion mit der Spritze, als Bolus mit dem Mill Hill Infuser und als Rechteck mit dem Perfusor. $\bar{x} \pm$ SEM; n = 6.

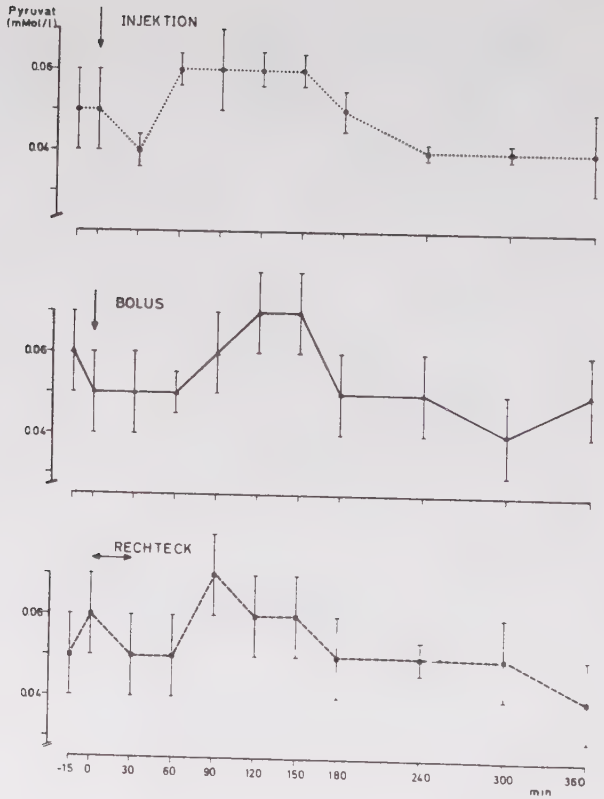


Abb. 11: Serumpyruvatkonzentrationen nach subkutaner Applikation von 7.3 E Actrapid® als Injektion mit der Spritze, als Bolus mit dem Mill Hill Infuser und als Rechteck mit dem Perfusor. $\bar{x} \pm SEM$; n = 6.

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß die initiale Insulinabsorption aus dem subkutanen Fettgewebe nach Insulinapplikation als Rechteck über 30 min mit einem Perfusor signifikant verzögert ist im Vergleich zum initialen Seruminsulinanstieg nach Bolusapplikation oder nach konventioneller Insulininjektion. Der Zeitpunkt der maximalen Seruminsulinkonzentration liegt nach Rechteckapplikation deutlich später als nach Bolusapplikation und Insulininjektion. Die Daten der Blutglucosekonzentrationen verhielten sich entsprechend. Der initiale blutglucosesenkende Effekt des Insulins ist nach Rechteckgabe signifikant geringer, und der Zeitpunkt des minimalen Blutglucosespiegels liegt deutlich später als nach Bolusgabe oder Insulininjektion. Die übrigen Stoffwechselparameter zeigen beim Vergleich der drei verschiedenen Applikationsformen keine signifikanten Unterschiede. Der Verlauf der C-Peptid -Werte zeigt jedoch deutlich, daß die Eigeninsulinproduktion der Probanden supprimiert wurde und es sich bei dem in der Blutprobe bestimmten Insulin

demnach um das exogen zugeführte Insulin handelt. Die zum Ende des Versuchs ansteigenden Ketonkörperspiegel sind als Zeichen einer Nüchternketose infolge langer Nahrungskarenz (zu diesem Zeitpunkt ca. 19 Stunden) und damit gesteigerter Lipolyse zu erklären.

Eine Bestätigung unserer Ergebnisse erfolgte durch eine Untersuchung von Home und Mitarbeitern (27). Home untersuchte ebenfalls an Normalpersonen die unterschiedliche Insulinabsorption nach Bolusapplikation und nach Rechteckgabe. Bei der Bolus- und Rechteckgabe erfolgte die Insulinzufuhr über einen subkutanen Katheter; die Rechteckgabe dauerte hier jedoch nur 17 min. Analog unserer Daten fanden die Autoren signifikante Unterschiede zwischen den beiden Applikationsarten: ein signifikanter Anstieg des Seruminsulinspiegels konnte nach Bolusapplikation bereits nach 7.5 min beobachtet werden, nach Rechteckgabe erst nach 15 min. Die maximale Seruminsulinkonzentration fand sich nach Bolusapplikation schon nach 75 min, nach Rechteckapplikation nach 90 min.

Bei der Therapie des Diabetes mellitus wird das fehlende Insulin durch exogene Zufuhr substituiert.

Dabei sollte die physiologische Insulinsekretion des Pankreas möglichst getreu imitiert werden. Das physiologische Insulinsekretionsmuster des Pankreas wurde von vielen Arbeitsgruppen (1, 17, 24, 32) untersucht. Ahmed und Mitarbeiter (1) fanden, daß nach einer gemischten Mahlzeit die Glucoseresorption bei Normalpersonen aus dem Darm rasch erfolgt, und ein Maximum der Blutglucosekonzentration nach 40 min erreicht ist. Die Seruminsulinkonzentrationskurve verhielt sich analog: Nach einem initialen raschen Anstieg zeigte sich ein Maximum nach 30 - 50 min. Demnach ist unter physiologischen Bedingungen zum Zeitpunkt der maximalen Blutglucosekonzentration auch die maximale Seruminsulinkonzentration erreicht. Bei der Insulinsubstitutionstherapie des Diabetikers müßte dafür gesorgt werden, daß dem Blutkreislauf ebenso rasch eine bestimmte Insulinmenge zur Verfügung steht. Mit der präprandialen Applikation von Altinsulin sollten postprandiale Hyperglykämien vermieden werden, indem die Maxima der Seruminsulinspiegel zu den Blutglucosemaxima nach Kohlenhydratresorption synchron verlaufen.
Eine gewisse Verzögerung der Insulinabsorption nach subkutaner Gabe tritt jedoch in jedem Fall auf. Wie

Berger und Mitarbeiter zeigten, kommt es aufgrund der exponentiellen Absorptionskinetik des Insulins aus dem prinzipiell unphysiologischen Applikationsort, dem subkutanen Fettgewebe, erst nach 10 min zu einem signifikanten Anstieg der Seruminsulinkonzentration. Der Wechsel der Applikationsstelle und äußere Manipulationen am Injektionsort variieren zusätzlich die Insulinabsorptionskinetik (7).

Der Vergleich der Seruminsulinkurven, die wir nach Bolusapplikation erhalten haben, mit dem physiologischen Insulinsekretionsmuster des gesunden Pankreas nach einer Mahlzeit zeigt, daß die maximale Seruminsulinkonzentration nach Bolusapplikation später zu beobachten ist als unter physiologischen Bedingungen. Somit tritt nach Bolusapplikation im Vergleich zu den physiologischen Verhältnissen schon eine gewisse Verzögerung ein. Eine weitere Verzögerung der Insulinabsorption, wie wir sie bei der Rechteckgabe über 30 min gefunden haben, sollte vermieden werden, da diese noch stärker vom physiologischen Sekretionsmuster abweicht. Die Daten unserer Untersuchung ergaben, daß die Insulinmaximalwerte nach Rechteckgabe 20 min später liegen als

nach Bolusgabe. Dies könnte man durch eine entsprechend frühzeitige Applikation vor der Mahlzeit synchronisieren. Eine frühzeitig vor den Mahlzeiten notwendige Insulinabgabe würde den Diabetiker in seinem Diätverhalten und seinem Tagesablauf einschränken, da er längerfristig den Zeitpunkt und den Kohlenhydratgehalt seiner Mahlzeiten genau festlegen muß. Aber gerade die Behandlung mit der Insulinpumpe sollte dem Patienten eine Lockerung seiner Diätvorschriften sowie eine freiere Gestaltung des Tagesablaufes gestatten, wie bei der CSII-Therapie mit bolusapplizierenden Insulindosiergeräten gezeigt werden konnte (51).

Neben der nach Rechteckgabe verzögerten Insulinabsorption, die aufgrund der Insulinabsorptionskinetik auf einem geringeren Insulinangebot pro Zeiteinheit beruht, ergibt unsere Studie, daß nach Rechteckgabe auch geringere Seruminsulinmaximalwerte erreicht werden. Die signifikant kleinere Fläche unter der Seruminsulinkurve nach Rechteckgabe im Vergleich zur Bolusgabe bestätigt ebenso, daß effektiv weniger Insulin aus dem subkutanen Applikationsort in den Blutkreislauf absorbiert

wird. Dies könnte mit der lokalen Insulindegradation zusammenhängen, die wahrscheinlich bei der verzögerten Zufuhr von nur kleinen Insulinmengen pro Zeiteinheit stärker wirksam wird als nach Bolusapplikation. Chandler und Mitarbeiter bestätigen diese Vermutung (11). Sie wiesen 1972 in in vitro Versuchen am Tiergewebe insulinabbauende Enzymsysteme nach. In in vivo Studien mit tritiiertem Insulin am Schwein von Berger und Mitarbeitern (6) konnte gezeigt werden, daß eine subkutane Insulindegradation stattfindet. Auch Stevenson und Mitarbeiter fanden nach subkutaner Insulinapplikation eine 50%-ige Insulindegradation (52).

Die Ergebnisse dieser Studie und die von Home zeigen deutlich, daß bei der subkutanen Insulininfusion die Bolusapplikation vor den Mahlzeiten geeigneter ist als die Rechteckapplikation. Insulindosiergeräte, die die Zusatzrate als Bolus applizieren, sind demnach in der Therapie des Diabetes mellitus vorzuziehen. Von den derzeit auf dem Markt befindlichen Insulindosiergeräten ist nur der Promedos E_1 der Firma Siemens mit einem Rechteckapplikationsmuster ausgestattet. Die Insulinzufuhr

bei der Zusatzrate ist bei diesem Gerät außerdem limitiert. Es können nur maximal 10 Einheiten Insulin und diese nur verteilt über eine Stunde in Rechteckform zugeführt werden. Aus der vorliegenden Studie ist zu ersehen, daß schon bei einer Insulininfusiondauer von 30 min erhebliche Absorptionverzögerungen eintreten. Eine Applikationsdauer von 60 min würde eine weitere Verzögerung des initialen Insulinanstieges bedeuten und das Risiko postprandialer Hyperglykämien erhöhen. Tatsächlich ist diese Beobachtung von Diabetologen anderer Zentren bei Verwendung des Promedos E_1 auch gemacht worden. Dabei wurde von postprandialen Hyperglykämien mit Blutglucosewerten von bis zu 180 mg/dl berichtet (Kritz, 1982).

5. Zusammenfassung

In der Behandlung des Typ-I Diabetes mellitus wurden in den letzten Jahren kontinuierliche Insulininfusionssysteme mit dem Ziel der Stoffwechselnormalisierung eingeführt. Dabei wird das Insulin einerseits in Form einer konstanten Basalrate abgegeben, andererseits werden vor den Mahlzeiten zusätzliche Insulindosen appliziert. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Pharmakokinetik subkutan applizierten Insulins in Hinblick auf die präprandiale Zusatzrate. Es werden verschiedene subkutane Applikationsformen miteinander verglichen: Injektion mit der Spritze, Bolusapplikation mit dem Mill Hill Infuser und Rechteckgabe über 30 min mit einem Perfusor.

Die Seruminsulinspiegel waren nach Insulininjektion bzw. Bolusgabe bereits nach 10 min signifikant angestiegen und zeigten ihre Maximalwerte bei 57 $\pm$ 5 min und bei 64 $\pm$ 5 min. Demgegenüber war der Anstieg des Seruminsulins nach Rechteckgabe erst nach 30 min signifikant gegenüber dem Ausgangswert und erreichte erst nach 80 $\pm$ 5 min seinen Maximalwert. Die maximalen Absolutwerte lagen nach Rechteckgabe signifikant tiefer als nach Injektion und Bolusgabe. Die

Fläche unterhalb der Seruminsulinkurve unterschied sich ebenfalls zwischen Rechteckgabe und den beiden anderen Applikationsformen; sie war nach Rechteckgabe signifikant kleiner. Entsprechend der beobachteten Seruminsulinwerte war die blutglucosesenkende Wirkung nach Injektion und Bolusgabe signifikant stärker.

In Anlehnung an die physiologische Insulinsekretion, bei der schon während der Nahrungsaufnahme Insulin aus den ß-Zellen sezerniert wird, sollte die Insulinzusatzrate bei der Verwendung von Insulinpumpen rasch bereitgestellt werden. Aufgrund der pharmakokinetischen Daten dieser Studie erweist sich die präprandiale Rechteckgabe bei der subkutanen kontinuierlichen Insulininfusion als ungeeigent. Die Daten weisen deutlich darauf hin, daß die präprandiale Zusatzrate nur in Bolusform appliziert werden sollte. Daher sind in der Therapie des Typ-I Diabetes mellitus Insulindosiergeräte für die kontinuierliche subkutane Insulininfusion vorzuziehen, die die präprandiale Zusatzrate in Form eines Bolus applizieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Ahmed, M., Gannon, M.C., Nuttal, F.Q.
Postprandial plasma glucose, insulin, glucagon and triglyceride Responses to a standard diet in normal subjects
Diabetologia 12: 61-67 (1976)

2. Albisser, A.M., Leibel, B.S., Ewart, T.G., Davidovac, Z., Botz, C.K., Zingg, W.
An artificial endocrine pancreas
Diabetes 23: 389-396 (1974)

3. Albisser, A.M., Jackmann, W.S., Ferguson, R., Bahoric, A., Goriya, Y.
A portable precision pumping system for chronic, programmed insulin infusion
Med. Prog. Technol. 5: 187-193 (1978)

4. Albisser, A.M., Botz, C.K., Leibel, B.S.
Blood glucose regulation using an open-loop insulin delivery system in pancreatectomized dogs given glucose infusion
Diabetologia 16: 129-133 (1979)

5. Barker, C.F.

Transplantation of the islets of Langerhans and the histocompatibility of endocrine tissue
Summary of the 12th Research Symposium
Diabetes 24: 766-775 (1975)

6. Berger, M., Halban, P.A., Girardier, L., Seydoux, J., Offord, R.E., Renold, A.C.

Absorption kinetics of subcutaneously injected insulin. Evidence for degradation at the injection site.
Diabetologia 17: 97-99 (1979)

7. Berger, M., Cüppers, H.J., Hegner, H., Jörgens, V., Berchthold, P.

Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations
Diabetes Care 5: 77-91 (1982)

8. Berger, W., Schwarz, U., Kaegi, E., Keller, U., Viollier, E.

Die Insulinbehandlung durch subkutane Dauerinfusion mit einem tragbaren Insulindosiergerät. Eine einfache Methode zur Stabilisierung von labilen Diabetikern.
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 68: 1620-1624 (1979)

9. Brownlee, M., Cahill, G.F.

Diabetic control and vascular complications
Artherosclerosis Reviews 4: 29-70 (1979)

10. Cahill, G.F., Etzwiler, D.D., Freinkel, N.

"Control" and diabetes
New. Engl. J. Med. 294: 1004-1005 (1976)

11. Chandler, M.L., Varandini P.T.

Insulin degradation II. The widespread distribution of glutathione-insulin-transhydrogenase in the tissues of the rat
Biochim Biophys Acta 286: 136-145 (1972)

12. Cüppers, H.J.

Pharmakokinetik s.c. injizierten Insulins, klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Insulinabsorption.
Habilitationsschrift (1980), Düsseldorf

13. Czok, R., Lamprecht, W. in Bergmeyer, H.U.

Methoden der enzymatischen Analyse
3. Auflage, Bd.II, Verlag Chemie Weinheim 1974, S. 1491

14. Deckert, T., Lørup, B.

Regulation of brittle diabetics by a pre-planned insulin infusion programm
Diabetologia 12: 573-579 (1976)

15. Engermann, R., Bloodworth, J.M.B., Nelson, S.

Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control
Diabetes 26: 760-769 (1977)

16. Fox, C.J., Darby, S.C., Ireland, J.T., Sönksen, P.H.

Bloodglucose control and glomerular capillary basement membrane thickening in experimental diabetes
British med. J. 2: 605-607 (1977)

17. Genuth, S.M.

Plasma insulin and glucose profiles in normal, obese and diabetic persons
Ann. Intern. Med. 79: 812-822 (1973)

18. Gliedman, M.L., Tellis, V., Soberman, R., Rifkin, H., Freed, S.C., Veith, F.J.

Pancreatic transplantation
Transplant. Proc. 7: 93-98 (1975)

19. Gliedman, M., Vivian, L., Tellis, A., Soberman, R., Rifkin, H., Veith, F.J.

Long-term effect of pancreatic transplant function in patients with advanced juvenile -onset diabetes
Diabetes Care 1: 1-9 (1978)

20. Goriya, Y., Bahoric, A., Marliss, E.B., Zinman, B., Leibel, B.S., Albisser, A.M.

Glycemic regulation using a programmed insulin delivery device
III. Long term studies on diabetic dogs
Diabetes 28: 558-564 (1979)

21. Goriya, Y., Bahoric, A., Marliss, E.B., Zinman, B., Albisser, A.M.

Blood glucose control and insulin clearance in unrestrained diabetec dogs portally infused with a portable insulin delivery system
Diabetologia 19: 452-457 (1980)

22. Greenwood, R.H., Davies, C.J., Senator, G.B., O'Brien, I., Hays, T.M.

Intraperitoneal insulin in diabetes
The Lancet 11: 312 (1979)

23. Harna, A.K., Minuk, H.L., Albisser, A.M., Marliss, E.B., Leibel, B.S., Zinman, B.

A portable system for continuous intravenous insulin delivery: characteristics and results in diabetec patients
Diabetes Care 3: 1-8 (1980)

24. Hansen, Aa.P., Johansen, K.

Diurnal pattern of blood glucose, serum free fatty acids, insulin, glucagon and growth hormone in normals and juvenile diabetics
Diabetologia 6: 27-33 (1970)

25. Heding, L.G.

Radioimmunological determination of human c-peptide in serum
Diabetologia 11: 541-548 (1975)

26. Hepp, K.D., Renner, R., Funke, H., Mehnert, H., Haerten, R., Kresse H.

Glucose homeostasis under continuous intravenous insulin therapy in diabetics
Horm. Metab. Res. (Suppl.) 7: 72-76 (1977)

27. Home, P.D., Pickup, J.C., Keen, H., Alberti, K.G.M.M., Parson, J.A., Binder, C.

Continuous Subcutaneous Insulininfusion: Comparison of Plasma Insulin Profiles After Infusion or Bolus Injection of the Mealtime Dose
Metabolism 30: 439-442 (1981)

28. Irsigler, K., Kritz, H.

Long-term continuous intravenous insulin therapy with a portable insulin dosage-regulating apparatus
Diabetes 28: 196-203 (1979)

29. Kadish, A.H., Little, R.L., Sternberg, J.C.

A new and rapid method for determination of glucose by measurement of rate of oxygen consumption
Clin. Chem. 14: 116-121 (1968)

29a. Klotz, U.

Klinische Pharmakokinetik
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York (1979)

30. Kragenings, J., Rackwitz, R.

Bestimmung von Laktat nach enzymatisch-elektronischem Prinzip
Ärztl. Lab. 23: 549-554 (1977)

31. Lougheed, W.D., Woulfe-Flanagan, H., Clement, J.R., Albisser, A.M.

Insulin aggregation in artificial delivery systems
Diabetologia 19: 1-9 (1980)

32. Malherbe, C., De Gasparo, M., De Hertogh, R., Hoet, J.J.

Circadian variations of blood sugar and plasma insulin levels in man
Diabetologia 5: 397-404 (1969)

33. Matas, A.J., Sutherland, D.E.R., Najarian, J.S.

Current status of islet and pancreas transplantation in diabetes
Diabetes 25: 785-795 (1976)

34. Mauer, M.S., Steffes, M.W., Sutherland, D.E.R., Najarian, J.S., Michael, A.F., Brown, D.M.

Studies for the rate of regression of the glomerular lessions in diabetic rats treated with pancreatic islet transplantation
Diabetes 24: 280-285 (1975)

35. Mindt, W., Racine, Ph., Schläpfer, P.

Elektrochemie in der Medizin
Berichte der Bunsen Ges. 77,
Sensoren für Laktat und Glucose
80 Berichte der Bunsen Ges. 77: 805-808 (1973)

36. Pfeiffer, E.F., Thum, C.H., Clemens, A.H.

The artificial beta cell - a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system)
Horm. Metab. Res. 487: 339-342 (1974)

37. Pfeiffer, E.F., Kerner, W., Beischer, W., Clemens, A.H.

Progress in development and use of artificial endocrine pancreas
(Abstr.) Diabetologia 13: 425 (1977)

38. Pickup, J.C., Keen, H., Parson, J.A., Alberti, K.G.M.M.

Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglykaemia
British Med. J. I: 204-207 (1978)

39. Pickup, J.C., Keen, H., Parson, J.A., Alberti, K.G.M.M.

Continuous subcutaneous insulin infusion: improved blood-glucose and intermediary-metabolite control in diabetics
Lancet I: 1255-1257 (1979)

40. Pickup, J.C., Keen, H., Parson, J.A., Alberti, K.G.M.M.

Long-term continuous subcutaneous insulin infusion in diabetics at home
Lancet II: 870-873 (1979)

41. Pickup, J.C., Keen, H., Parson, J.A., Alberti, K.G.M.M.

Continuous subcutaneous insulin infusion: good blood glucose control for up to 4 days
Diabetologia 16: 385-389 (1979)

42. Pickup, J.C., Keen, H.

Continuous subcutaneous insulin infusion: a developing tool in diabetic research
Diabetologia 18: 1-4 (1980)

43. Rizza, R.A., Gerich, J.E., Haymond, M.W., Westland, R.E., Hall, L.D., Clemens, A.H., Service, F.J.

Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes: comparison of an artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin infusion,and intensified conventionel insulin therapy
New Engl. J. Med. 303: 1313-1318 (1980)

44. Schade, D.S., Eaton, R.P., Friedman, N.M., Spencer, W.J.

Intraperitoneal delivery of insulin by a portable microinfusion pump
Metabolism 29: 699-702 (1980)

45. Schade, D.S., Eaton, R.P., Friedman, N.M., Spencer, W.J.

Normalization of plasma insulin profiles with intraperitoneal insulin infusion in diabetic men
Diabetologia 19: 35-39 (1980)

46. Schiffrin, A., Colle, E., Belmonte, M.

Improved control in diabetes with continuous subcutaneous insulin infusion
Diabetes Care 3: 643-649 (1980)

47. Service, F.J.

Normalization of plasma glucose of unstable diabetes: studies under ambulatory, fed conditions with pumped intravenous insulin
J.Lab. Clin. Med. 91: 480-489 (1978)

48. Slama, G., Hautecouverture, M., Assan, R., Tchobroutsky, G.

One to five days of continuous intravenous insulin infusion on seven diabetic patients
Diabetes 23: 732-738 (1974)

49. Sonnenberg, G.E., Chantelau, E., Berger, M.

Ein neues therapeutisches Prinzip in der Diabetologie: kontinuierliche Insulin-Infusion mittels portabler Pumpen
Dtsch. med. Wochenschrift 106: 891-893 (1981)

50. Sonnenberg, G.E., Chantelau, E., Kurz, P., Berger, M.

Acceptance of continuous subcutaneous insulin infusion by diabetics
Artificial systems of insulin delivery (Edts. P. Brunetti et al.)
Raven Press, New York: 323-328 (1983)

51. Sonnenberg, G.E., Chantelau, E., Altenähr, H., Berger, M., Berchthold, P.

Die kontinuierliche subkutane Insulininfusion ermöglicht Normoglykämie bei Diabetes mellitus Typ-I trotz Lockerung der Diätvorschriften
Schweiz. Med. Wschr. 112: 83-85 (1982)

52. Stevenson, R.W., Tsakok, T.I., Parson, J.A.

Matched glucose responses to insulin administered subcutaneously and intravenously
Diabetologia 18: 423-426 (1980)

53. Sutherland, D.E.R., Steffes, M.-W., Mauer, S.M., Najarian, J.S.

Reversal of secondary lesions of diabetes in rats by pancreatic islet transplantation
Surg. Forum 25: 309-311 (1974)

54. Tamborlane, W.V., Sherwin, R.S., Genel, M., Felig, P.

Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump
New Engl. J. Med. 300: 573-578 (1979)

55. Tchobroutsky, G.

Relation of diabetic control to development of microvascular complications
Diabetologia 15: 143-152 (1978)

56. Wide, L., Porath, J.

Radioimmunoassay of proteins with the use of Sephadex-coupled antibodies
Biochim. Biophys. Acta 130: 257-260 (1966)

57. Williamson, D.H., Mellanby, J. in Bergmeyer, H.U.

Methoden der enzymatischen Analyse
D-3-Hydroxybutyrate
Weinheim, W.-Germany, Verlag Chemie: 1772-1775 (1970)

Hiermit erkläre ich, von .....
über den Inhalt, den Nutzen und die eventuellen Risiken der Studie (Insulinabsorption) unterrichtet worden zu sein.
Ich nehme an der Studie freiwillig teil und bin bereit, mich den Studienbedingungen zu fügen.

Datum..... Name.....

Tabelle I : Seruminsulinkonzentrationen (µU/ml) im Zeitraum 0 bis 360 min. ($\bar{x} \pm$ SEM; n=6)

Zeitpunkt der Blutentnahmen	Injektion mit der Spritze	Bolus mit dem Mill Hill Infuser	Rechteck mit dem Perfusor
-15	3.8 ± 1.4	3.5 ± 0.2	4.8 ± 0.8
0	3.7 ± 0.7	3.3 ± 0.3	3.9 ± 0.5
10	6.7 ± 2.2	4.2 ± 1.0	5.2 ± 1.0
20	12.3 ± 5.6	7.3 ± 0.9	5.5 ± 1.0
30	16.0 ± 4.9	9.1 ± 1.5	5.8 ± 0.7
40	16.2 ± 5.6	12.0 ± 2.1	7.9 ± 1.4
50	16.3 ± 5.6	13.2 ± 2.9	10.4 ± 2.5
60	17.3 ± 2.4	16.7 ± 2.7	11.5 ± 2.5
75	17.1 ± 5.5	17.3 ± 3.5	10.1 ± 2.3
90	11.6 ± 2.1	14.7 ± 2.4	13.3 ± 2.5
105	10.9 ± 1.5	13.5 ± 2.4	10.9 ± 2.2
120	9.1 ± 2.2	12.5 ± 3.3	8.6 ± 1.5
135	9.3 ± 2.3	11.5 ± 3.3	9.5 ± 2.5
150	7.9 ± 1.8	12.2 ± 2.4	9.6 ± 2.9
180	5.0 ± 0.9	10.2 ± 2.4	7.9 ± 2.1
210	4.4 ± 0.7	7.8 ± 1.6	7.0 ± 1.4
240	3.4 ± 0.3	6.5 ± 1.1	5.7 ± 1.1
270	3.7 ± 0.7	4.9 ± 1.1	4.4 ± 0.9
300	3.2 ± 0.6	5.8 ± 1.2	3.3 ± 0.3
330	3.0 ± 0.4	5.9 ± 1.5	3.3 ± 0.2
360	2.4 ± 0.3	6.5 ± 2.3	2.9 ± 0.2

Tabelle II: Blutglucosekonzentrationen (mg/dl) im Zeitraum 0 bis 360 min. ($\bar{x} \pm$ SEM; n=6)

Zeitpunkt der Blutentnahmen	Injektion mit der Spritze	Bolus mit dem Mill Hill Infuser	Rechteck mit dem Perfusor
-15	78.0 ± 2.5	77.7 ± 2.1	83.5 ± 4.0
0	77.3 ± 2.0	79.8 ± 2.6	84.5 ± 3.4
10	74.5 ± 1.9	79.0 ± 3.0	80.7 ± 2.9
20	71.5 ± 1.5	72.0 ± 3.4	81.8 ± 2.4
30	69.3 ± 1.4	72.0 ± 3.4	81.0 ± 2.4
40	62.8 ± 1.8	62.7 ± 3.6	76.3 ± 3.0
50	55.7 ± 2.5	58.7 ± 3.8	70.7 ± 3.5
60	50.3 ± 2.8	56.2 ± 3.0	64.5 ± 5.9
75	47.5 ± 2.6	52.5 ± 2.8	60.8 ± 5.1
90	49.2 ± 2.7	50.5 ± 2.4	57.8 ± 4.0
105	56.0 ± 2.1	50.3 ± 2.0	54.7 ± 3.0
120	55.7 ± 1.9	50.0 ± 1.5	55.2 ± 2.9
135	58.0 ± 2.4	54.0 ± 1.7	56.0 ± 3.8
150	58.0 ± 2.6	53.5 ± 2.3	58.3 ± 4.2
180	63.7 ± 4.8	59.7 ± 3.0	60.2 ± 3.6
210	69.3 ± 4.5	61.7 ± 2.2	65.3 ± 3.8
240	72.8 ± 4.4	65.5 ± 1.8	66.7 ± 2.6
270	73.8 ± 4.4	66.7 ± 2.1	70.2 ± 2.1
300	73.5 ± 3.7	69.2 ± 2.9	71.7 ± 2.5
330	75.7 ± 4.5	71.7 ± 2.5	75.7 ± 4.4
360	74.7 ± 3.8	74.0 ± 5.1	77.3 ± 4.6

Danksagung

Herrn Prof. Dr. H. Zimmermann danke ich dafür, daß er mir die Durchführung der Arbeit an der Medizinischen Klinik E ermöglicht hat.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Berger für die Überlassung des Themas und die wertvolle Unterstützung meiner Arbeit.

Bei Frau Priv.-Doz. Dr. G. E. Sonnenberg bedanke ich mich besonders für die Betreuung bei der Planung und Durchführung der Studien sowie bei der Auswertung und Zusammenstellung der Ergebnisse.

Den Medizinisch Technischen Assistentinnen Frau C. Broermann und Frau M. Schütte bin ich für ihre bereitwillige Hilfe bei den zahlreichen Laboranalysen dankbar.

Lebenslauf

Als erstes Kind der Eheleute Gustav Dreischer und seiner Ehefrau Dorothea, geb. Kuhn, wurde ich, Martina Dreischer, am 20. November 1957 in Dortmund geboren.

Nach 4 Jahren Volksschulbesuch wechselte ich 1968 an das neusprachliche Käthe-Kollwitz-Gymnasium in Dortmund, das ich 1977 mit dem Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife verließ. Zum Wintersemester 1977/78 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf auf. Die ärztliche Vorprüfung absolvierte ich im März 1980, den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im März 1981 und den zweiten Abschnitt im März 1983. Seit April 1983 bin ich als Studentin im Praktischen Jahr an den Universitätskliniken Düsseldorf und an dem Lehrkrankenhaus Kempen tätig.

Juni 1983

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353